

天然产物中环丙烷官能团的构筑策略

金文兵 袁 华 唐功利*

(中国科学院上海有机化学研究所 生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

摘要 环丙烷天然产物一般具有良好的生物活性, 并且有着开发成先导药物的潜力. 天然产物中环丙烷官能团环张力的存在使其化学合成和生物合成都有极大的挑战性, 但是由于这类化合物的重要性, 环丙烷官能团的构筑无论是在化学合成还是在生物合成领域都取得了重要的进展. 简要归纳和总结了化学合成和生物合成构筑环丙烷的策略. 化学合成策略包括(i)卡宾的参与、(ii)分子内 S_N2 反应和(iii)环异构化等. 生物合成策略包括(i)碳正离子的参与、(ii)碳负离子的参与和(iii)碳自由基的参与. 化学合成和生物合成是相互促进的, 化学合成的策略可以指导科学家设计新的生化反应, 而新的生化反应的发现也能启迪合成化学家设计新的合成路线.

关键词 天然产物; 环丙烷; 化学合成; 生物合成; 催化机制

Strategies for Construction of Cyclopropanes in Natural Products

Jin, Wenbing Yuan, Hua Tang, Gongli*

(State Key Laboratory of Bio-organic and Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

Abstract Cyclopropane-containing natural products frequently possess excellent biological activities, and may be developed as drug leads. Although the inherent strain of the cyclopropane greatly challenges both chemical synthesis and biosynthesis, great advances have been made for the construction of the cyclopropane in natural products by chemical synthesis owing to the importance of this kind of compounds. Many enzymes responsible for cyclopropanation have also been unraveled. This review summarizes the cyclopropanation strategies in chemical synthesis and biosynthesis. The strategies used in chemical synthesis mainly consist of three classes: (i) a carbene involved mechanism, (ii) an S_N2 reaction mechanism, and (iii) cycloisomerization. The strategies discovered in nature are reviewed on the basis of the carbon state involved, including (i) a carbocation, (ii) a carbanion, and (iii) a carbon radical. Chemical synthesis and biosynthesis are mutually simulative because the strategies developed in chemical synthesis may inspire enzymologists to discover and design new biochemical reactions and vice versa.

Keywords natural products; cyclopropane; chemical synthesis; biosynthesis; catalytic mechanism

环丙烷是最简单的碳环结构, 是一种无色易燃气体, 可作为全身麻醉剂, 于 1882 年实现全合成^[1]. 从除虫菊中分离到的具有杀虫效果的除虫菊素(+)-*trans*-chrysanthemic acid (**1**)是第一个从自然界中分到的含有环丙烷官能团的天然产物(图 1)^[2]. 后来陆续从其他植物、真菌和微生物中分离和鉴定了很多含有环丙烷的化合物^[3]. 这类化合物中有些发挥着重要的生理功能, 例如 presqualene pyrophosphate (PSQPP, **2**)^[4]和 1-amino-cyclopropane carboxylic acid (ACC, **3**)^[5]分别是胆固醇和植物激素乙烯在生物合成过程中一个关键的中间体. 环丙烷中特殊的环张力(115 kJ/mol)使其具有独特的性质

和反应活性, 因此具有开发成先导药物的潜力. 例如, CC-1065 (**4**)和多卡霉素具有极高的 DNA 烷基化活性, 其化学合成类似物已用来开发抗体药物偶联分子, 其中 SYD985 和 MDX-1203 已进入临床 I 期研究^[6~8]; (+)-curacin A (**5**)具有结合微管蛋白和抑制有丝分裂活性, 因此具有抗肿瘤活性^[9]; (–)-FR-900848 (**6**)具有抗植物致病真菌活性^[10]. 科学家在 20 世纪 60 年代就已将环丙烷基团引入到药物分子中, 例如, 单胺氧化酶的抑制剂苯基环丙胺^[11]和阿片受体拮抗剂环丙甲羟二羟吗啡酮^[12]. 现在越来越多的药物分子引入了环丙烷基团^[13]. 尽管环张力的存在使其化学合成富有极大的挑

* Corresponding author. E-mail: gltang@sioc.ac.cn

Received May 31, 2018; revised June 26, 2018; published online July 24, 2018.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21502217) and the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 15ZR1449400).

国家自然科学基金(No. 21502217)和上海市自然科学基金(No. 15ZR1449400)资助项目.

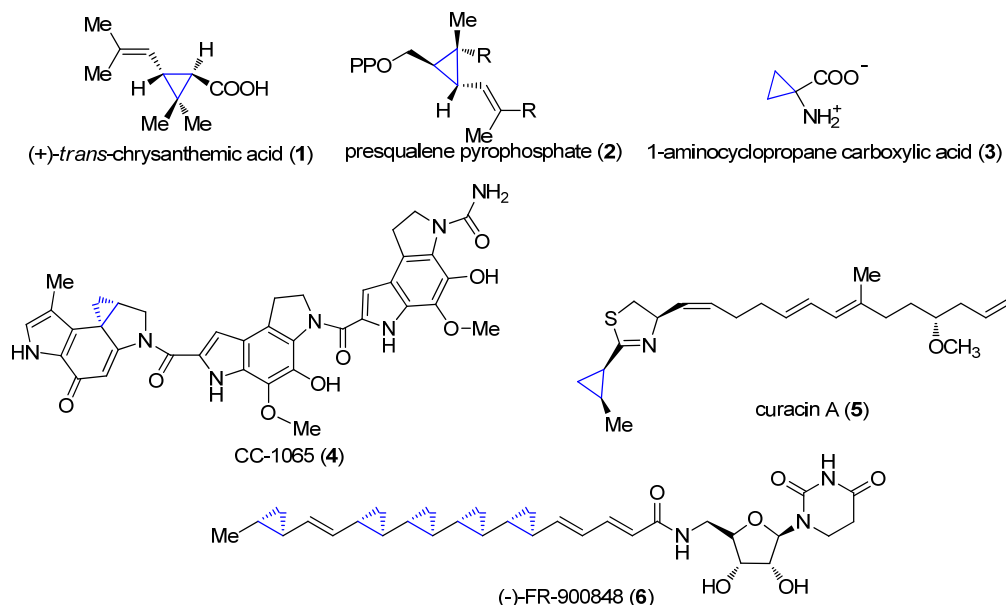


图1 含有环丙烷官能团的代表性天然产物

Figure 1 Structures of representative cyclopropane-containing natural products

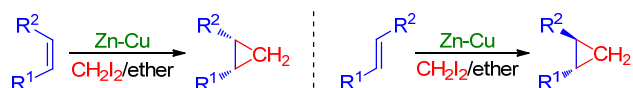
战性, 合成化学家们做了大量的研究工作, 并开发了许多策略来将环丙烷引入到分子中. 本综述第一部分将对已开发的通过化学合成构筑环丙烷的策略进行简单的归纳和总结. 从化学角度考虑, 自然界合成这种有张力的环丙烷化合物确实很有趣, 因此, 在综述的第二部分, 我们将简要介绍自然界的生物合成途径中所用到的合成策略. 最后对这两部分进行了总结和展望, 希望能为相关领域的研究工作者们提供一些新的思路.

1 环丙烷官能团的化学合成策略

1.1 通过卡宾参与的构筑

1.1.1 Simmons-Smith 环丙烷化反应

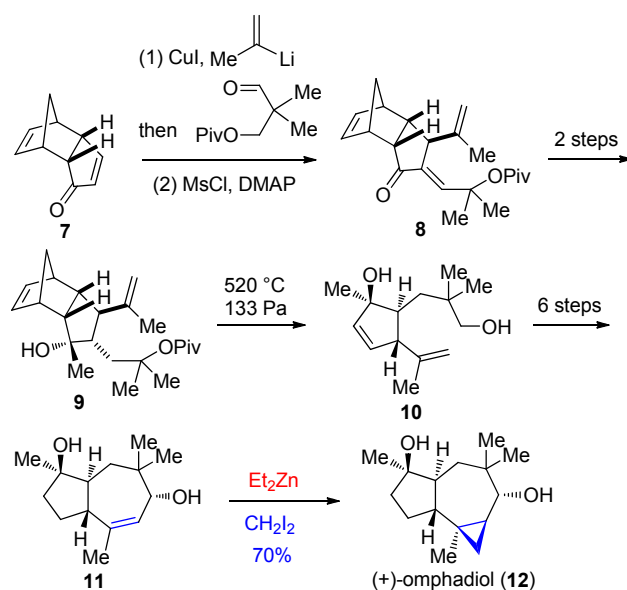
1958 年, 杜邦公司的 Simmons 和 Smith^[14]报道了一种烯烃与二碘甲烷经过 Zn-Cu 处理之后产生的亚甲基物种发生环加成形成环丙烷的方法(Scheme 1). 该方法由于具有较强的立体选择性以及宽泛的底物适应性而在化学合成中得到了广泛应用.



图式1 Simmons-Smith 环丙烷化反应
Scheme 1 Simmons-Smith cyclopropanation

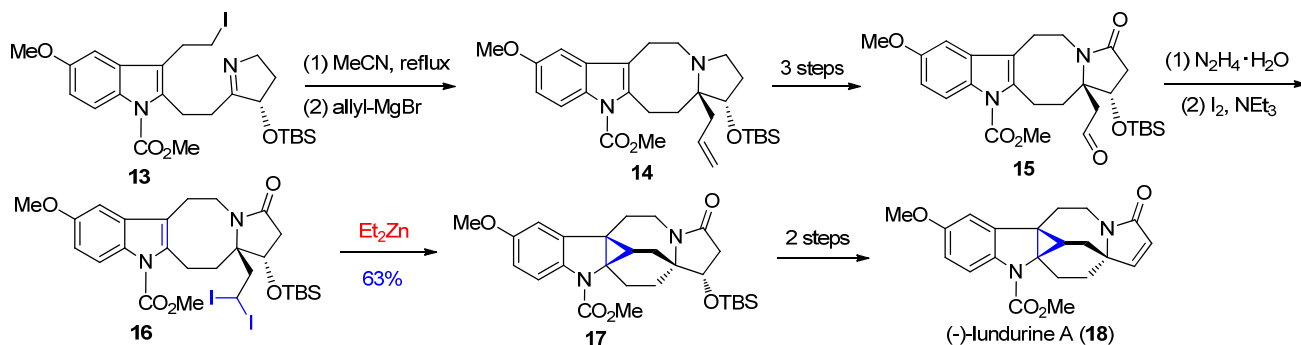
在含有 5-7-3 并环结构的倍半萜(+)-omphadiol (12) 的全合成过程中, Kalesse 等^[15]在最后一步形成环丙烷的时候利用分子间的 Simmons-Smith 环丙烷化反应在 5-7 并环底物 11 的基础上构筑了剩下的一个三元环, 最

终以双环烯酮化合物 7 为原料, 经过 12 步反应实现了(+)-omphadiol 的全合成(Scheme 2).



图式2 Kalesse 等报道的(+)-omphadiol 的全合成
Scheme 2 Total synthesis of (+)-omphadiol reported by Kalesse *et al.*

在 Qin 等^[16]报道的吲哚类生物碱(-)-lundurine A (18)的全合成中, 在合成路径的后期采用了一个分子内的 Simmons-Smith 环丙烷化反应(Scheme 3). 在该反应中, 将化合物 16 与过量的二乙基锌反应, 实现了 17 中环丙烷的形成. 从 16 到 17 的环丙烷化反应同时解决了合成(-)-lundurine A 中所面临的具有挑战性的环丙烷



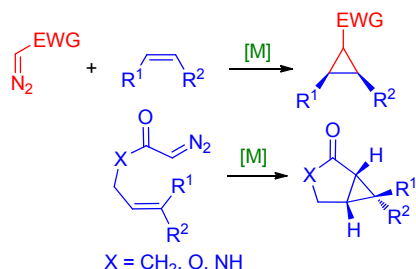
图式 3 Qin 等报道的对(-)-lundurine A 的全合成

Scheme 3 Total synthesis of (-)-lundurine A reported by Qin *et al.*

构筑以及复杂多环骨架合成的难题。

1.1.2 通过重氮化合物衍生的卡宾体实现环丙烷化

通过重氮化合物衍生的卡宾体来实现碳碳双键的环丙烷化, 需要先让重氮化合物在金属催化剂的作用下发生裂解产生卡宾体。1906年, Silberrad 和 Roy^[17]发现铜粉可以在加热条件下催化重氮醋酸酯的裂解。随后, 在 20 世纪 60 年代, Noyori 和 Moser 等^[18,19]合成了可溶性的铜络合物, 将其应用到重氮化合物的均裂以及对烯烃进行环加成形成环丙烷的产物。十几年后, Teyssie 等^[20~22]发现 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 可以作为比铜络合物更好的催化剂(Scheme 4)。随后, 通过分子间或者分子内的重氮化合物衍生的卡宾体实现烯烃的环丙烷化反应就被广泛地应用到有机合成中的环丙烷官能团的构建。



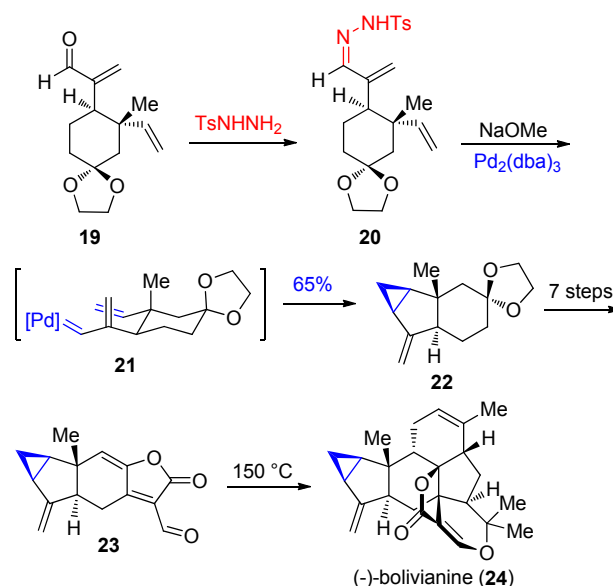
图式 4 重氮化合物衍生的卡宾体实现的环丙烷化

Scheme 4 Cyclopropanation through diazo-derived carbenoids

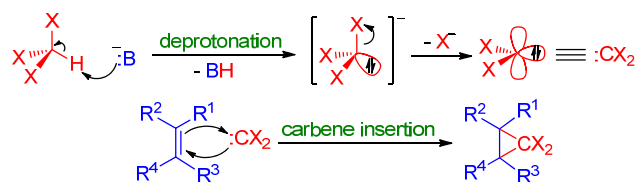
在 Liu 等^[23]对二倍半萜类天然产物(-)-bolivianine (24)的全合成过程中, 通过底物 20 在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 的催化下衍生形成的烯丙基卡宾体 21 发生分子内的环丙烷化形成 22 中的 3-5 并环结构, 再经由一系列后续的合成步骤构筑了含有环丙烷的高度拥挤的七环体系(Scheme 5)。

1.1.3 卡宾对烯烃的环加成反应

20 世纪 60 年代, Doering 和 Hoffmann^[24]报道了氯仿在 *t*-BuOH 中在碱 $\text{KO}t\text{-Bu}$ 的作用下发生 α -消除产生的二氯卡宾对环己烯发生环加成反应, 从而实现了环己烯上碳碳双键的环丙烷化(Scheme 6)。该方法后来在天然产物全合成中也得到了较为广泛的应用。



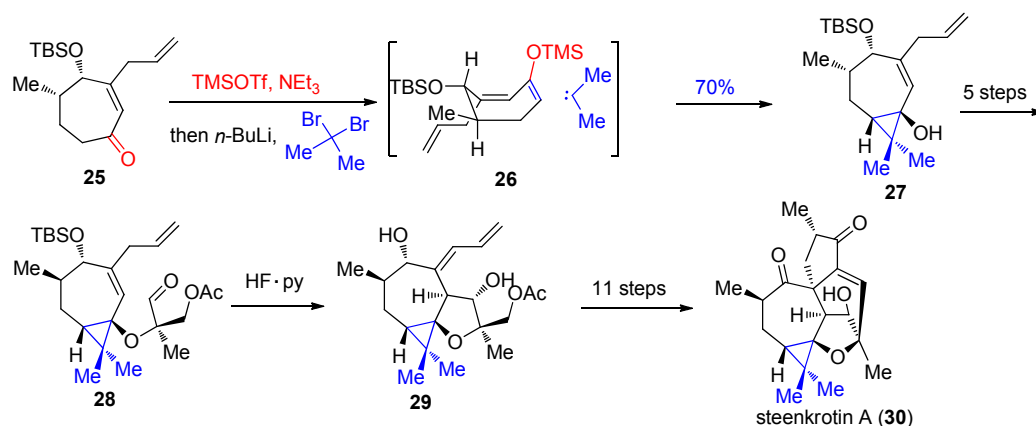
图式 5 Liu 等报道的对(-)-bolivianine 的全合成

Scheme 5 Total synthesis of (-)-bolivianine reported by Liu *et al.*

图式 6 卡宾对烯烃的环加成反应

Scheme 6 Cyclopropanation through addition of free carbenes to olefins

Ding 等^[25]在对二萜类天然产物 steenkrotin A (30)的全合成策略中, 采取了该方法来构建其中的环丙烷。烯酮底物 25 转化成三甲基硅基烯醇醚 26 之后, 与 2,2-二溴丙烷在 *n*-BuLi 的作用下发生 α -消除原位生成的高活性二甲基卡宾反应, 从而以 70% 的产率立体选择性地引入二甲基环丙烷得到单一构型的 3-7 并环产物 27 (Scheme 7)。



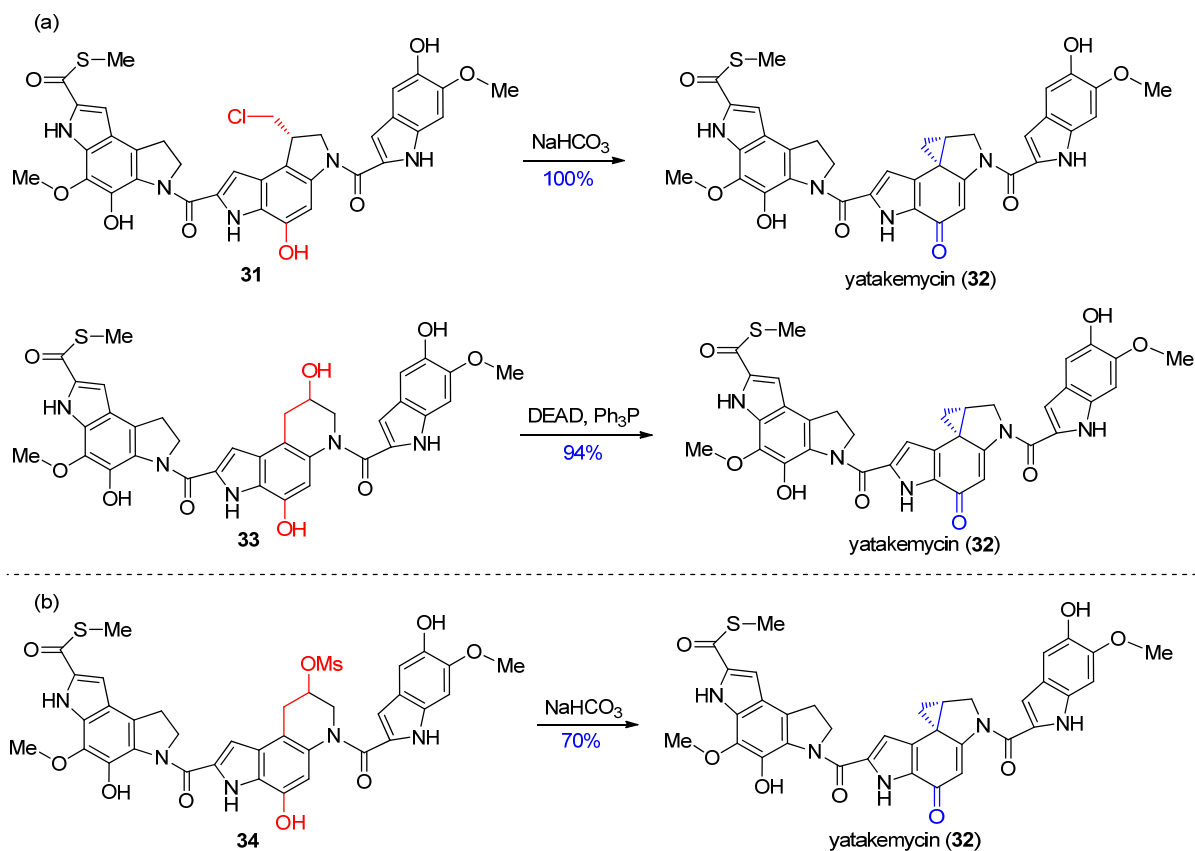
图式 7 Ding 等报道的对 steenkrotin A 的全合成

Scheme 7 Total synthesis of steenkrotin A reported by Ding *et al.*

1.2 通过分子内 S_N2 反应实现环丙烷化

Boger 等^[26,27]在抗肿瘤抗生素谷田霉素(yatakemycin, **32**)的全合成中的最后一步都采用了分子内 S_N2 反应使两种不同的环化底物在碱性条件下形成环丙烷。2004 年, 报道的是从 **31** 发生分子内 S_N2 反应来构建最终产物中的环丙烷, 而在 2006 年, 报道的则是以离去基团连在六元环上的底物 **33** 发生分子内 S_N2 反应, 从

而形成产物中的 3-5 并环(Scheme 8, a)。在 2006 年, Fukuyama 等^[28]也发表了 **32** 的全合成报道, 其合成策略的前面部分不同于 Boger 等的策略, 但在最后一步形成环丙烷的反应中, 同样采用了与前述 **33** 类似的底物 **34** 发生分子内 S_N2 反应的方法, 最终实现 **32** 中环丙烷的构筑(Scheme 8, b)。

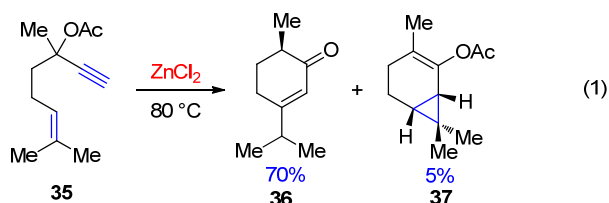


图式 8 Boger 和 Fukuyama 课题组报道的对谷田霉素的全合成

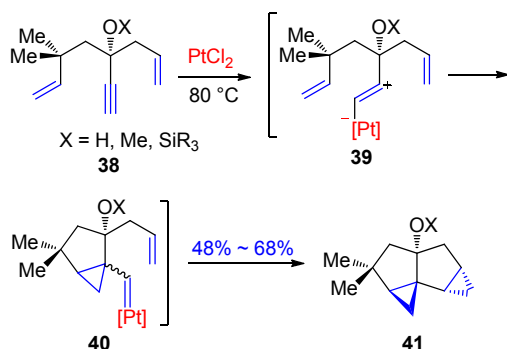
Scheme 8 Total synthesis of yatakemycin reported by Boger and Fukuyama, respectively

1.3 环异构化

早在 1976 年, Ohloff 等^[29]报道了含有烯炔结构的底物 **35** 在金属试剂 ZnCl_2 的催化作用下加热生成六元环产物 **36** 的反应体系中, 检测到很少量的(5%)形成 3-6 并环的副产物 **37**, 发现具有烯炔结构这种结构特征的底物可以在金属试剂的催化作用下发生环异构化形成环丙烷(Eq. 1)^[30].



随后, Fensterbank 和 Malacria 等^[31,32]对这种金属试剂催化含有烯炔结构底物的环异构化形成环丙烷的方法做了重大的改进(Scheme 9). 他们发现, 具有两套烯炔结构的底物 **38** 在金属试剂 PtCl_2 的催化作用下可以发生环丙烷化最终生成含有两套 3-5 并环的产物 **41**, 并且推测了反应可能经历的过程: 首先是底物的炔基和金属试剂 PtCl_2 作用形成两性离子 **39**, **39** 发生环丙烷化生成第一个 3-5 并环产物 **40** 并且同时生成 **40** 中的 Pt-卡宾结构, 随后该金属卡宾对第二个烯基发生加成形成最终 **41** 中的第二个 3-5 并环.

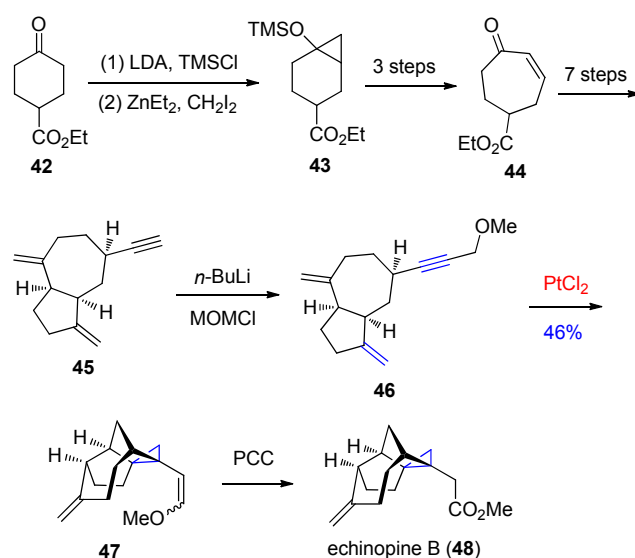


图式 9 Fensterbank 和 Malacria 等报道的 PtCl_2 催化的环异构化反应

Scheme 9 Cycloisomerization catalyzed by PtCl_2 reported by Fensterbank and Malacria *et al.*

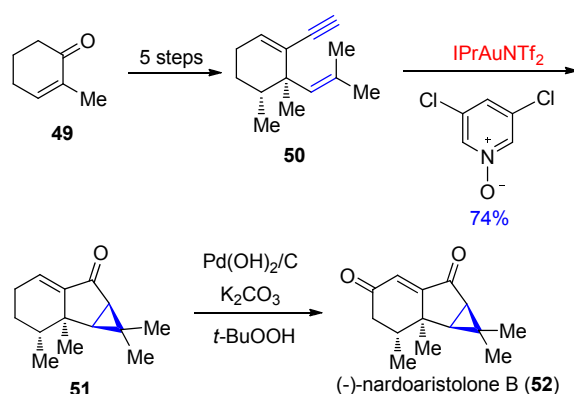
这种环异构化的方法在含有环丙烷的天然产物的全合成策略中也得以被巧妙地运用. 在倍半萜类天然产物 echinopine B (**48**) 的全合成过程中, 关于其环丙烷的形成, 此前有报道是采用了 Simmons-Smith 环丙烷化反应和分子内经由卡宾体的环丙烷化方式来构建的. Vanderwal 等^[33]在设计合成路线的时候就采用了上述的环异构化的方法, 通过 PtCl_2 催化烯炔底物 **46** 发生环异构化生成了 **47** 中的环丙烷结构, 同时构建了天然产物

echinopine B 中独特的拥挤的四环骨架(Scheme 10).



图式 10 Vanderwal 等报道的对 echinopine B 的全合成
Scheme 10 Total synthesis of echinopine B reported by Vanderwal *et al.*

另外, Echavarren 等^[34]在天然产物 (一)-nardoaristolone B (**52**) 的全合成中也采用了类似的方法来构筑其中的环丙烷(Scheme 11). 通过简单底物得到的 1,5-烯炔底物 **50** 在经过筛选确定下来的金属试剂 IPrAuNTf_2 的催化作用下发生环丙烷化, 从而很简便地就构建了 **51** 中的 6-5-3 并环体系, 再经过随后的一步反应直接得到了天然产物 (一)-nardoaristolone B.



图式 11 Echavarren 等报道的对 (一)-nardoaristolone B 的全合成

Scheme 11 Total synthesis of (一)-nardoaristolone B reported by Echavarren *et al.*

1.4 其他方法

除了上述这些环丙烷化的方法之外, 在有机合成中使用的其他的形成环丙烷的方法还有很多. 例如 Hodgson 等^[35,36]在卡宾对烯烃的环加成反应的基础上发

展的环丙烷化方法, 环氧化合物在 LiTMP 的作用下以较高的产率立体选择性地得到环丙烷化的产物. 有趣的是, 该环氧化合物底物若采用前述 Simmons-Smith 环丙烷化的方法, 会因为氧的诱导效应而生成与 Hodgson 环丙烷化方法构型相反的产物, 也就是说这两种环丙烷化的方法在立体选择性上是可以互补的, 该方法在天然产物(一)-cubebol 和 chloranthalactone A 的全合成策略中得到了巧妙的运用^[37,38]. 另外, Büchner 和 Perkel^[39]报道了 1-吡啶类化合物在加热条件下释放一分子 N₂, 同时生成环丙烷化产物的过程, 随后 Van Auken 和 Rinehart^[40]发现该反应在光照的条件下也能够实现, 这种通过 1-吡啶类实现环丙烷化的方法就被用到了前面所述的天然产物(一)-lundurine A (**18**)中的环丙烷的构建^[41]. 除此之外, Kulinkovich 反应也是一种很实用的在分子中引入环丙烷的方法, 脂肪酸酯和乙基格氏试剂在 Ti(OiPr)₄ 的催化作用下直接形成环丙烷, 这种方法在全合成中也有很多应用, 例如在天然产物(一)- β -araneosene^[42]和 cyathins B₂^[43]的全合成过程中, 该方法就被用来在合成过程中引入环丙烷, 然后再在引入的环丙烷的基础上做进一步的官能团化的衍生. 另外, 经过巧妙设计的分子内的环加成反应也可以非常高效简洁地形成环丙烷, 例如在 Gaich 和 Mulzer^[44]对天然产物(一)-penifulvin A 的全合成过程中就设计了一个分子内的环加成反应, 一步构建了包含有环丙烷的复杂环系.

2 环丙烷官能团的生物合成策略

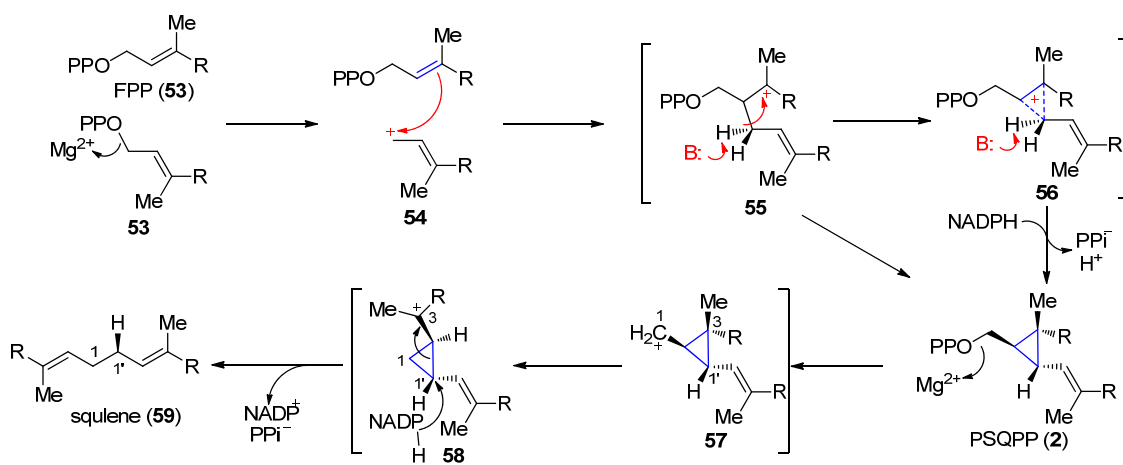
虽然关于不同类型天然产物的酶学催化机制研究的已经很多, 但是酶催化形成环丙烷基团的报道却很少. 根据已报道的酶学催化机制研究, 可将酶催化形成环丙烷基团的生物合成过程分为三大类: (i)由碳正离子

参与的环丙烷化反应、(ii)由碳负离子参与的环丙烷化反应和(iii)由碳自由基参与的环丙烷化反应.

2.1 由碳正离子参与的环丙烷化反应

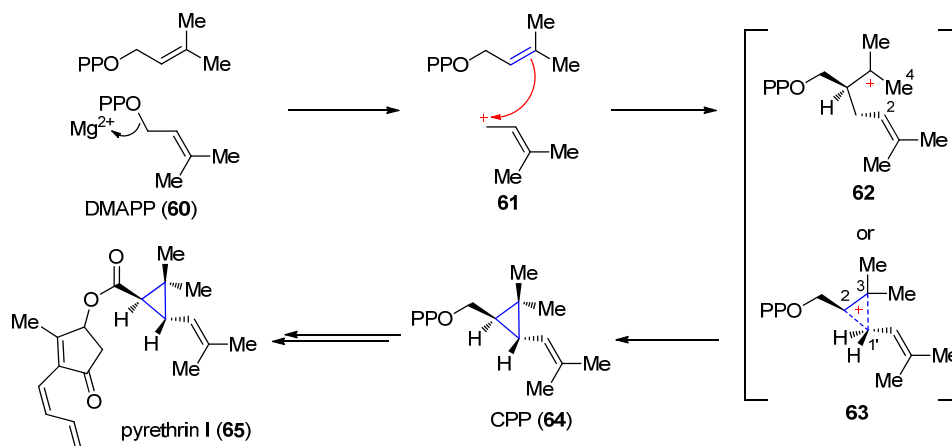
萜类天然产物是自然界中分布最多的化合物, 它们的核心骨架都是由异戊烯焦磷酸(IPP)和二甲基丙烯基焦磷酸(DMAPP)两种单体组成的, 并且是由异戊烯转移酶和萜类合酶参与催化的^[45]. 这两类酶的催化机制共同点是产生一个高活性的碳正离子中间体, 因此, 萜类化合物中环丙烷的合成一般是由碳正离子参与的反应. 例如, 胆固醇的前体鲨烯的合成需要经过一个环丙烷中间体 **2** (Scheme 12), 这个中间体是由鲨烯合酶(squalene synthase, SQS)催化完成的^[4]. SQS 属于异戊烯转移酶, 催化两分子焦磷酸法尼酯(FPP, **53**)以 1'-1 连键形成鲨烯. 第一步, 在 SQS 的酪氨酸残基辅助下, 一分子 FPP 的焦磷酸离去产生烯丙基碳正离子 **54**, 此碳正离子发生对双键的亲电加成从而烷基化另一分子的 FPP, 从而产生碳正离子中间体 **55**, 随后 **55** 可异构化为具有环丙烷过渡态的中间体 **56**, **56** 脱质子便产生了 **2**. 第二步, **2** 中焦磷酸的离去发生重排产生更加稳定的三级碳正离子 **58**, 接着经过还原转化成鲨烯(**59**)^[45,46].

另一个异戊烯转移酶是菊酰基焦磷酸(chrysanthemyl pyrophosphate, CPP)合酶, 它催化两分子 DMAPP (**60**)以 1'-2-3 连键形式合成除虫菊素类化合物的单萜前体 CPP (Scheme 13)^[45]. 同样的, CPP 合酶催化反应的第一步也是产生烯丙基碳正离子 **61**, 此碳正离子接着烷基化另一分子的 DMAPP, 产生三级碳正离子 **62** 或者质子化的环丙烷中间体 **63**, 随后失去 C(1')位一个质子便产生了 CPP (**64**), **64** 经过后续的一系列生物合成过程最终形成天然产物除虫菊素 I (pyrethrin I) (**65**)^[45,46].



图式 12 经过含有环丙烷结构的 PSQPP 中间体的鲨烯的生物合成过程

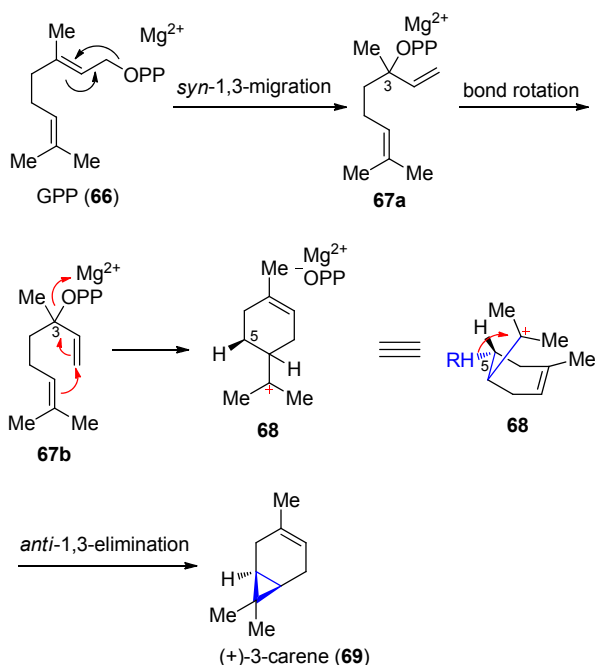
Scheme 12 Biosynthesis of squalene preceeds through the stable cyclopropane intermediate PSQPP



图式 13 经过含有环丙烷结构的 CPP 中间体的除虫菊素 I 的生物合成过程

Scheme 13 Biosynthesis of pyrethrin I proceeds through the cyclopropane intermediate CPP

单萜类化合物(+) -3-萜烯(carene)和三萜类化合物环阿屯醇(cycloartenol)的合成涉及的也是由碳正离子参与的环丙烷化反应。(+) -3-萜烯(carene)是由 I 类萜类合酶合成的, 而环阿屯醇(cycloartenol)是由 II 类萜类合酶合成的。在(+) -3-carene 合酶催化下牻牛儿基焦磷酸(GPP, 66)通过顺式-1,3-迁移变成焦磷酸芳樟酯(linalyl pyrophosphate) (67a), 这种转化利于 C(2)—C(3)的旋转, 将 C(1)=C(2)双键变为顺式构象 67b, 利于分子内环化变为 68, 随后 68 发生 C(5)位 *R* 构型的氢的消除, 最终转化为(+) -3-萜烯(carene) (69) (Scheme 14)^[46]。

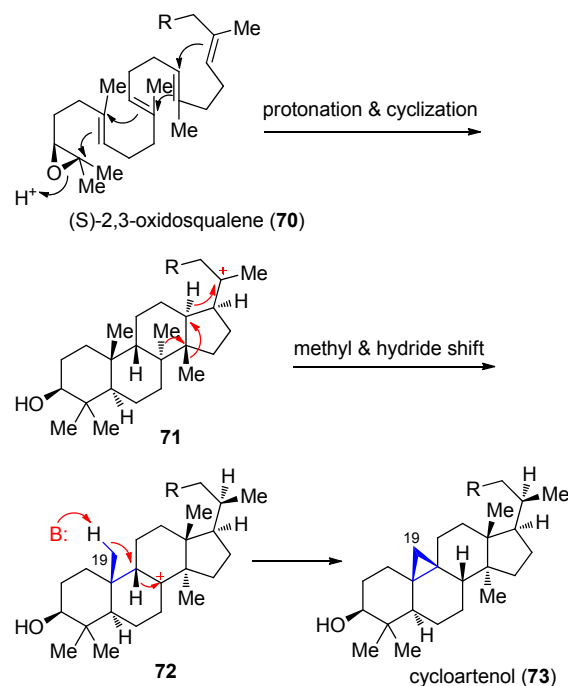


图式 14 (+) -3-Carene 的生物合成过程

Scheme 14 Biosynthesis of (+)-3-carene

Cycloartenol 的合成是以质子化(*S*)-2,3-氧鲨烯(oxidosqualene) (70)作为起始的, 引起一系列的环化反

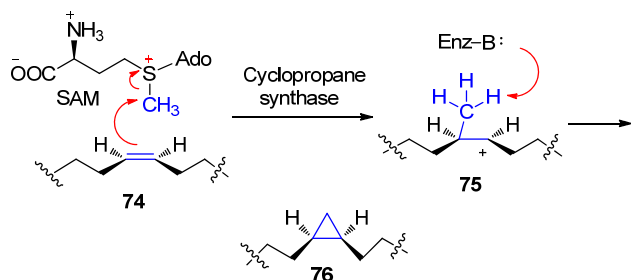
应变为 71, 经历 1,2-甲基和 1,3-氢迁移变为三级碳正离子 72, 最后发生 1,2-氢迁移和 C(19)甲基脱质子而产生 cycloartenol (73) (Scheme 15)^[46]。



图式 15 Cycloartenol 的生物合成过程

Scheme 15 Biosynthesis of cycloartenol

在环丙烷脂肪酸和环丙烷分支菌酸中环丙烷的合成也是采取了碳正离子的形式, 但它们的一碳单位供体来源于 *S*-腺苷甲硫氨酸(SAM)。这类化合物是由环丙烷脂肪酸/环丙烷分支菌酸合酶负责催化完成的, 首先是底物中的双键亲核进攻 SAM 中的甲基产生一个碳正离子中间体, 接着获得的甲基被拔一个质子, 产生的亚甲基负离子捕获之前形成的碳正离子, 从而关环形成了环丙烷基团(Scheme 16)^[47]。

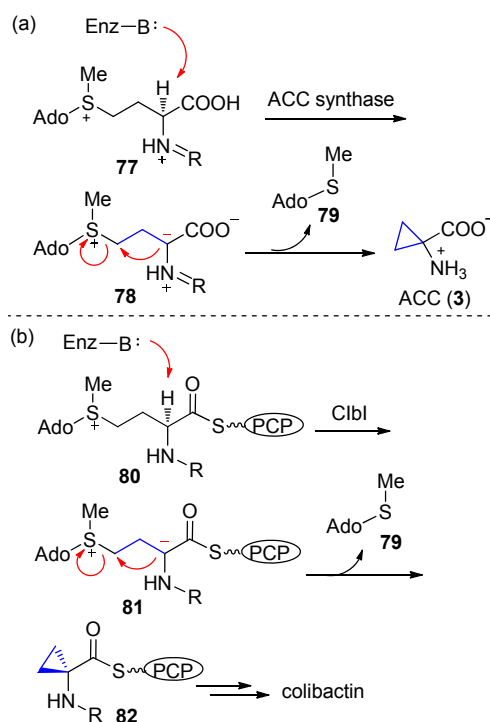


图式 16 环丙烷脂肪酸的生物合成过程

Scheme 16 Formation of cyclopropane fatty acids

2.2 由碳负离子参与的环丙烷化反应

这类反应首先在 C(α)位可以形成碳负离子, 并且在 C(γ)位有一个好的离去基团, 这样产生的 C(α)位的碳负离子对 C(γ)位的离去基团发生分子内的 S_N2 反应, 从而形成三元环. 前述 Boger 和 Fukuyama 等^[5]分别报道的对谷田霉素的全合成所采取的分子内的 S_N2 反应就与这种生物合成策略类似. 这种类型的反应最初是在植物激素乙烯前体 ACC (3) 的生物合成过程中发现的, ACC 的合成以 SAM 作为直接底物, 因此这里的离去基团是 SAM 中的甲基硫腺苷(methylthioadenosine, 79) (Scheme 17, a). 最近发现, 在 colibactin 的生物合成可能也采取了类似的机制(Scheme 17, b)^[48].

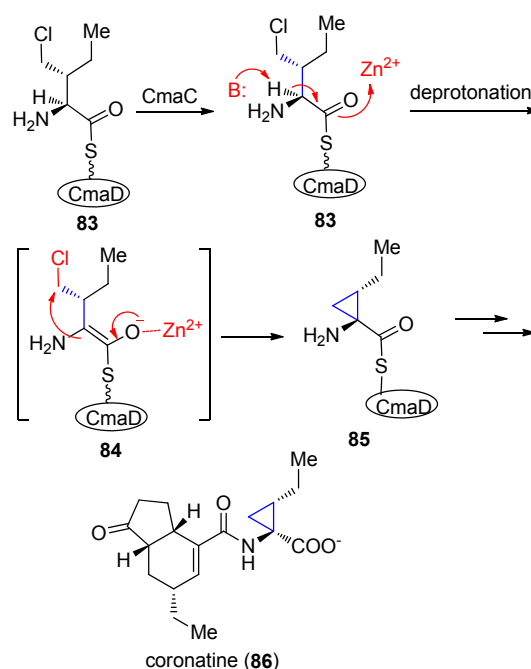


图式 17 ACC 和 colibactin 中环丙烷的生物合成过程

Scheme 17 Biosynthesis of cyclopropane in ACC and colibactin

最近在一些聚酮、聚肽等天然产物生物合成过程中

也发现了一些类似反应机理的酶, 这里的离去基团为氯离子. 例如, 植物毒素 coronatine (86) 的一个模块单元为 coronamic acid (1-amino-1-carboxy-2-ethylcyclopropane, CMA, 85), CMA 是由异亮氨酸经过 γ -氯-异亮氨酸中间体形成的(Scheme 18). 首先 Zn²⁺-依赖的 CmaC 蛋白拔取 83 上 C(α)位的质子形成负离子中间体 84, Zn²⁺的作用可能是用于稳定烯醇负离子中间体 84, 接着通过 S_N2 反应离去氯离子从而形成带环丙烷的 85, 随后经过一系列后续的转化得到含有环丙烷的天然产物 86^[49,50]. 后来发现在 kutzneride 2^[51]和 curacin A(5)^[52]也采用了类似的策略.

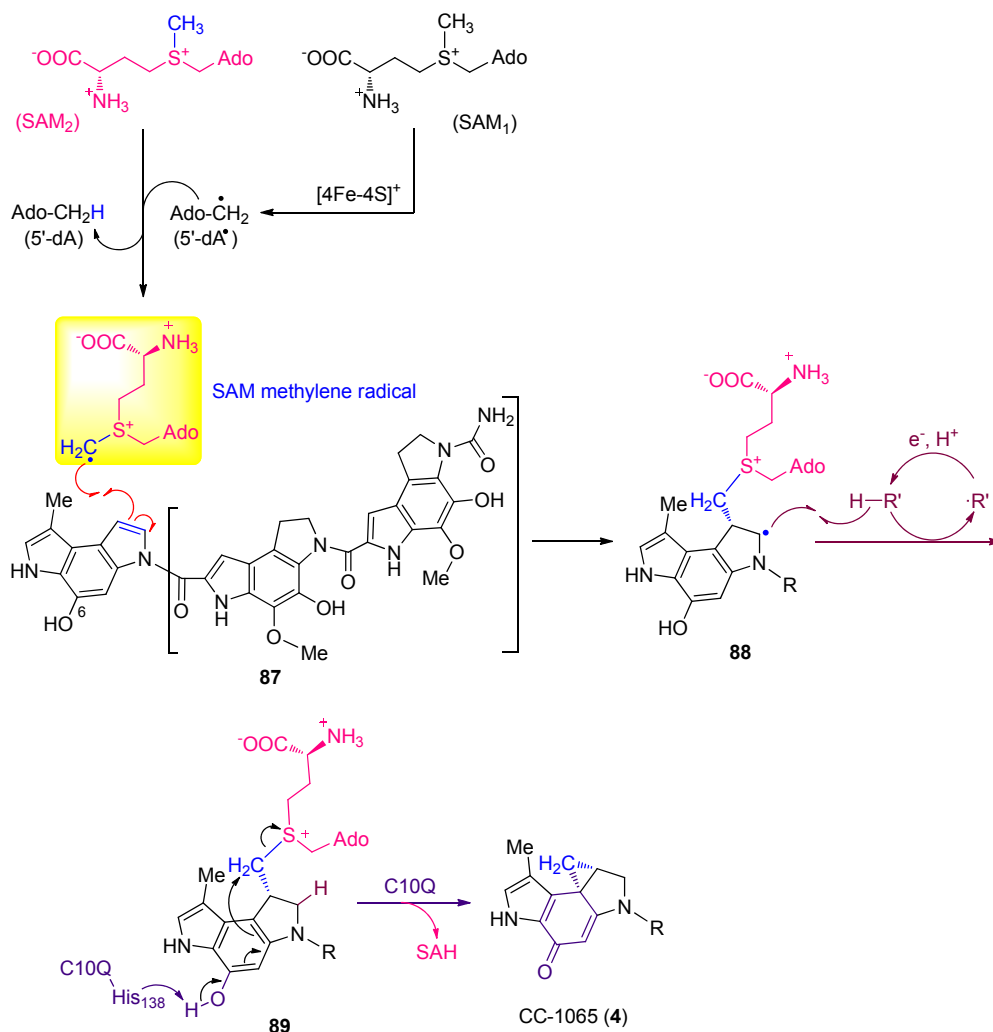


图式 18 Coronatine 中环丙烷的生物合成过程

Scheme 18 Biosynthesis of coronatine proceeds through the cyclopropane intermediate CMA

2.3 由碳自由基参与的环丙烷化反应

最近, 我们课题组^[53,54]在苯并二吡咯类天然产物生物合成研究中发现了一种新型的由自由基参与的环丙烷形成过程: 即由一个属于 HemN 家族的自由基 SAM 蛋白(C10P)和一个甲基转移酶蛋白(C10Q)以 SAM 作为一碳单位供体首先催化 C=C 双键的 SAM 加成, 紧接着形成的 SAM-底物共价中间体经分子内环化形成抗肿瘤抗生素 CC-1065 (4) 中的环丙烷(Scheme 19). 通过质谱技术以及 CD₃-SAM 和 D₂O 标记实验证实了 SAM-底物共价中间体 89 的存在, 这也是首次检测到 HemN 家族蛋白催化的关键中间体. 基于同位素标记实验的结果以及这个关键中间体的检测, 我们提出了 HemN 蛋白的催化机制: HemN 蛋白首先在电子供体作用下利用自身的



图式 19 CC-1065 中形成环丙烷的生物合成过程
Scheme 19 Biosynthesis of the CC-1065 cyclopropane

[4Fe-4S]还原切割第一分子SAM产生5'-dA自由基; 这个自由基被用来拔取第二分子SAM甲基上的一个氢原子, 从而产生SAM亚甲基自由基; 紧接着, 这个SAM亚甲基自由基加成到底物87中一个吡咯环的C=C双键上形成自由基中间体88, 随后生成关键的中间体89. 因此, 这些结果不仅说明SAM的甲基可以形成SAM亚甲基自由基, 而且由于硫鎓离子(sulfonium)的吸电子效应使得SAM亚甲基自由基属于亲电自由基. 点突变实验表明甲基转移酶C10Q参与了SAM-底物共价中间体89的分子内关环反应. C10P和C10Q同源蛋白广泛存在于苯并二吡咯类天然产物生物合成基因簇中, 这说明这种环丙烷策略是保守的^[54,55]. 另外, 在生物碱cycloclavine中环丙烷的生物合成方式也可能采取了自由基反应的方式, 即EasH催化产生的铁氧四价物种攫取底物上的氢之后形成的自由基物种发生重排形成cycloclavine中的环丙烷结构^[56].

3 总结

随着天然产物化学研究的深入, 越来越多的环丙烷化合物被发现、研究以及开发成先导药物分子. 早期的天然产物除虫菊素(+)-*trans*-chrysanthemic acid (1)就是一个经典的例子, 1是从除虫菊花中分离到的, 起到防止昆虫侵扰的作用, 也正以此化合物为灵感, 合成化学家们合成了一系列除虫菊素类杀虫剂^[2]. 虽然合成化学家开发了若干成熟的环丙烷合成策略, 但对于化学合成来说, 化合物分子中的微环境起着决定性作用, 所以每一个化合物适用的策略都不一样, 因此环丙烷化方法的开发永远在路上. 同样的, 随着生物合成研究的不断扩展和深入, 越来越多的用于环丙烷化的生化反应被揭示. 生化反应本质上是生物分子的有机化学反应, 因此也是符合有机化学原理的. 例如, 本文中介绍的Boger和Fukuyama等分别报道的对谷田霉素中环丙烷结构的构筑所采用的分子内的S_N2反应与ACC (3)和colibactin生物合成过程中经过碳负离子中间体发生的环丙烷化

反应就有异曲同工之妙. 另外, Arnold 等^[57]利用蛋白质定向进化技术获得一个细胞色素 P450 蛋白通过卡宾转移实现了烯烃的环丙烷化. 这一个全新的生化反应与通过重氮化合物衍生的卡宾体实现环丙烷化的策略实现了完美的统一. 因此, 全合成的策略可以引导生物化学家发现或设计新的生化反应; 同样的, 新的生化反应的发现也可以指导合成化学家设计新的合成路线(仿生合成).

作者简介



金文兵, 在读博士研究生. 2014 年本科毕业于中山大学.



袁华, 博士, 中国科学院上海有机化学研究所副研究员. 致力于天然产物的生物合成与调控研究, 部分研究成果发表在 *Nat. Commun.*, *Cell. Res.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *ACS Chem. Biol.* 等具有国际影响力的杂志上.



唐功利, 中国科学院上海有机化学研究所研究员, 博导, 2003 年入选中科院“百人计划”, 2004 年获国家杰出青年基金, 2016 年入选“万人计划”-中青年科技创新领军人才. 致力于复杂天然产物的生物合成研究, 以天然产物为桥梁的化学与生物学交叉: 用化学的眼光考察生命的过程, 用生物学的手段和方法来解决化学和药学的问題. 部分研究成果发表在 *Nat. Commun.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, *J. Am. Chem. Soc.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *Cell Chem. Biol.*, *ACS Chem. Biol.*, *J. Biol. Chem.*

和 *Org. Lett.* 等具有国际影响力的杂志上.

References

- [1] Freund, A. *J. Prakt. Chem.* **1882**, 26, 367.
- [2] Staudinger, H.; Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta* **1924**, 7, 177.
- [3] Wessjohann, L. A.; Brandt, W.; Thiemann, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1625.
- [4] Pandit, J.; Danley, D. E.; Schulte, G. K.; Mazzalupo, S.; Pauly, T. A.; Hayward, C. M.; Hamanaka, E. S.; Thompson, J. F.; Harwood, H. J. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 30610.
- [5] Capitani, G.; Hohenester, E.; Feng, L.; Storici, P.; Kirsch, J. F.; Jansonius, J. N. *J. Mol. Biol.* **1999**, 294, 745.
- [6] Menderes, G.; Bonazzoli, E.; Bellone, S.; Black, J.; Predolini, F.; Pettinella, F.; Masserdotti, A.; Zammataro, L.; Altwerger, G.; Buza, N.; Hui, P.; Wong, S.; Litkouhi, B.; Ratner, E.; Silasi, D. A.; Azodi, M.; Schwartz, P. E.; Santin, A. D. *Clin. Cancer Res.* **2017**, 23, 5836.
- [7] Tietze, L. F.; Krewer, B. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2009**, 9, 304.
- [8] Sievers, E. L.; Senter, P. D. *Annu. Rev. Med.* **2013**, 64, 15.
- [9] Wipf, P.; Reeves, J. T.; Day, B. W. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, 10, 1417.
- [10] Hiratsuka, T.; Suzuki, H.; Kariya, R.; Seo, T.; Minami, A.; Oikawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5423.
- [11] Silverman, R. B.; Zieske, P. A. *Biochemistry* **1985**, 24, 2128.
- [12] Wentland, M. P.; Lu, Q.; Lou, R.; Bu, Y.; Knapp, B. I.; Bidlack, J. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2107.
- [13] Talele, T. T. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 8712.
- [14] László, K.; Barbara, C. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, Burlington, **2005**, p. 412.
- [15] Parthasarathy, G.; Eggert, U.; Kalesse, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2320.
- [16] Jin, S.; Gong, J.; Qin, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 2228.
- [17] Silberrad, O. R.; Roy, C. S. *J. Chem. Soc.* **1906**, 89, 179.
- [18] Nozaki, H.; Moriuti, S.; Yamabe, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 59.
- [19] Moser, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1141.
- [20] Paulissen, R.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 1465.
- [21] Paulissen, R.; Reimlinger, H.; Hayez, E.; Hubert, A. J.; Teyssie, P. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 14, 2233.
- [22] Hubert, A. J.; Noels, A. F.; Anciaux, A. J.; Teyssie, P. *Synthesis* **1976**, 600.
- [23] Yuan, C. C.; Du, B. A.; Yang, L.; Liu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9291.
- [24] Doering, W.; Hoffmann, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6162.
- [25] Pan, S. Y.; Xuan, J.; Gao, B. L.; Zhu, A.; Ding, H. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 6905.
- [26] Tichenor, M. S.; Kastrinsky, D. B.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8396.
- [27] Tichenor, M. S.; Trzupek, J. D.; Kastrinsky, D. B.; Shiga, F.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15683.
- [28] Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7136.
- [29] Strickler, H.; Davis, J. B.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta* **1976**, 59, 1328.
- [30] Bruneau, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 2328.
- [31] Mainetti, E.; Mouries, V.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Marco-Contelles, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2132.
- [32] Lemiere, G.; Gandon, V.; Cariou, K.; Hours, A.; Fukuyama, T.; Dhiman, A. L.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 2993.
- [33] Michels, T. D.; Dowling, M. S.; Vanderwal, C. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 7572.
- [34] Homs, A.; Muratore, M. E.; Echavarren, A. M. *Org. Lett.* **2015**, 17, 461.
- [35] Hodgson, D. M.; Chung, Y. K.; Paris, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*

- 2004, 126, 8664.
- [36] Hodgson, D. M.; Chung, Y. K.; Nuzzo, I.; Freixas, G.; Kulikiewicz, K. K.; Cleator, E.; Paris, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4456.
- [37] Hodgson, D. M.; Salik, S.; Fox, D. J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2157.
- [38] Büchner, E.; Perkel, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36, 3774.
- [39] Buchner, E.; Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, 18, 2377.
- [40] Rinehart, K. L.; Van Auken, T. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5251.
- [41] Kirillova, M. S.; Muratore, M. E.; Dorel, R.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 3671.
- [42] Kingsbury, J. S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13813.
- [43] Kim, K.; Cha, J. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 5334.
- [44] Gaich, T.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 452.
- [45] Walsh, C. T. *ACS Chem. Biol.* **2007**, 2, 296.
- [46] Thibodeaux, C. J.; Chang, W. C.; Liu, H. W. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1681.
- [47] Liao, R. Z.; Georgieva, P.; Yu, J. G.; Himo, F. *Biochemistry* **2011**, 50, 1505.
- [48] Zha, L.; Jiang, Y.; Henke, M. T.; Wilson, M. R.; Wang, J. X.; Kelleher, N. L.; Balskus, E. P. *Nat. Chem. Biol.* **2017**, 13, 1063.
- [49] Frederic, H.; Vaillancourt, E. Y.; Vosburg, D. A.; O'Connor, S. E.; Walsh, C. T. *Nature* **2005**, 436, 1191.
- [50] Kelly, W. L.; Boyne, M. T.; Yeh, E.; Vosburg, D. A.; Galoni, D. P.; Kelleher, N. L.; Walsh, C. T. *Biochemistry* **2007**, 46, 359.
- [51] Jiang, W.; Heemstra, J. R.; Forseth, R. R.; Neumann, C. S.; Manaviyar, S.; Schroeder, F. C.; Hale, K. J.; Walsh, C. T. *Biochemistry* **2011**, 50, 6063.
- [52] Gu, L.; Wang, B.; Kulkarni, A.; Geders, T. W.; Grindberg, R. V.; Gerwick, L.; Hakansson, K.; Wipf, P.; Smith, J. L.; Gerwick, W. H.; Sherman, D. H. *Nature* **2009**, 459, 731.
- [53] Wu, S.; Jian, X. H.; Yuan, H.; Jin, W. B.; Yin, Y.; Wang, L. Y.; Zhao, J.; Tang, G. L. *ACS Chem. Biol.* **2017**, 12, 1603.
- [54] Jin, W. B.; Wu, S.; Jian, X. H.; Yuan, H.; Tang, G. L. *Nat. Commun.* **2018**, 9, 2771.
- [55] Wang, X.; Wu, S.; Jin, W.; Xu, B.; Tang, G.; Yuan, H. *Acta Biochim. Biophys. Sin.* **2018**, 50, 516.
- [56] Jakubczyk, D.; Caputi, L.; Hatsch, A.; Nielsen, C. A.; Diefenbacher, M.; Klein, J.; Molt, A.; Schröder, H.; Cheng, J. Z.; Naesby, M.; O'Connor, S. E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 5117.
- [57] Coelho, P. S.; Brustad, E. M.; Kannan, A.; Arnold, F. H. *Science* **2013**, 339, 307.

(Cheng, F.)